Lane Medical Library

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg
Direktor: Professor Dr. F. Eichholtz

STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Über die analgetische Wirkung des Narkotins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karl-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von

Helmut Weber
Zahnarzt

1936
Asoma-Druck Buchdruckerei und Verlag G. m. b. H.
Mannheim

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Dekan:
Prof. Dr. C. Schneider

Referent:
Prof. Dr. F. Eichholtz

1936

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/berdieanalgetisc0000unse

Über die analgetische Wirkung des Narkotins

Nach der üblichen Darstellung ist das Narkotin an sich kein Analgetikum. Es ist dagegen im Stande, die schmerzstillende Wirkung von Morphium erheblich zu steigern. Diese Sonderstellung des Narkotins wird damit in Zusammenhang gebracht, daß es in hohen Dosen bei allen untersuchten Warmblütern ein Krampfgift ist, während Morphium im wesentlichen narkotisch wirkt. Indessen ist eine Verbindung von Atemerregung als Vorstadium der Krampfwirkung und Analgesie nach den heutigen Kenntnissen nicht allzu selten (Coffein, Pyramidon, Cocain, Novocain, salicylsaures Natrium) und eine solche Beziehung läßt sich mit dem gleichen Recht vermuten, wie vordem die von antipyretischer und analgetischer Wirkung.

Wir haben bereits auf Grund früherer Versuchsreihen Veranlassung, an diesem pharmakologischen Gegensatz von Morphium und Narkotin zu zweifeln, denn auch Morphium verursacht gelegentlich Erregung statt Lähmung. Narkotin verstärkt ebenso wie Morphium die Cocainkrämpfe (Krauth[1]), es wirkt gleichsinnig am Brechzentrum der Taube (Krauth), am Temperaturzentrum (Fubini[2]) und am Darm in Situ (Straub[3]). Dem entsprechen auch die früheren Er-

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Heidelberg, 1936.

[2]) Fubini, Moleschotts Untersuchungen, 13 (116) 1883.

[3]) Straub W., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 173 (374) 1933.

fahrungen: Nach Schroff[4]) bewirkt Narkotin beim Menschen ebenso wie Morphium Euphorie, die sich in wohltuendem Wärmegefühl und angenehmer Gemütsstimmung äußert. Andere Autoren stellten die narkotische Wirkung des Narkotins im Tierversuch fest. Hinterberger[5]), v. Schröder[6]), Crawford und Dohme[7]) bezeichnen das Narkotin in seiner narkotischen Wirkung dem Morphium nahestehend.

Die von Amsler[8]) eingeführte, von A. Weiß[9]), W. Weiß[10]), Pöhls[11]) und anderen Untersuchern weiter ausgearbeitete Methode zur Messung der analgetischen Wirkung bot eine Handhabe für eine Neubearbeitung des Narkotinproblems. Die Methode ist zuletzt von Pöhls eingehend beschrieben worden. Um die Sicherheit der Methode zu prüfen wurden, wie in diesem Laboratorium üblich, von Zeit zu Zeit Kontrollen mit unbekannten Stoffen und Dosen eingelegt.

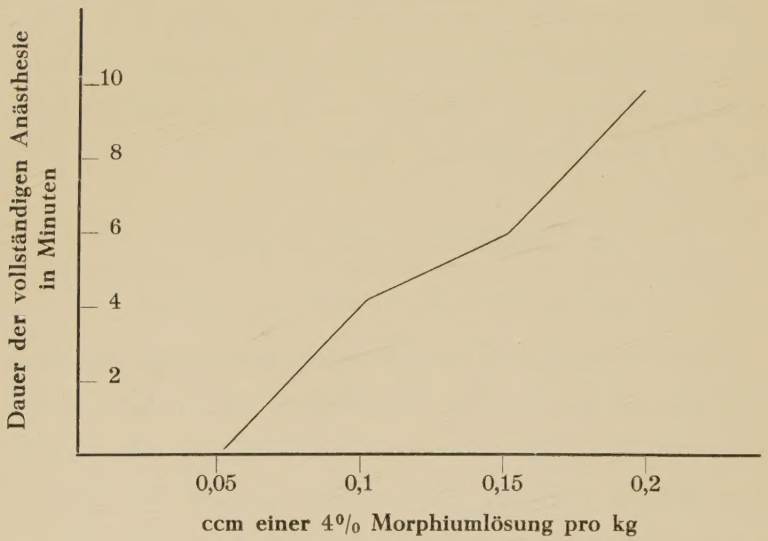
Ergebnisse

1. Analgetische Wirkung des Narcotins

In der Tat läßt sich zeigen, daß Narkotin, ebenso wie Morphium, die Novocainanästhesie der Cornea verstärkt. Zum Vergleich der Wirkungsstärke wurde zunächst an einem

4) Schroff, Pharmakologie S. 476, 1856.
5) Hinterberger, Schmidts Jahrbuch, 56 (22) 1852.
6) v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 17 (105) 1883.
7) Crawford u. Dohme, Kobert Lehrbuch der Intoxikation, S. 1004 1906.
8) Amsler L. und O. Stender, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 160 (195) 1931.
9) A. Weiß, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 167 (177).
10) W. Weiß, Inaugural-Dissertation, Heidelberg, 1935.
11) F. H. Pöhls, Inaugural-Dissertation, Heidelberg, 1935.

Stamm von 5 Kaninchen die Wirkung von steigendem, intravenös zugeführtem Morphium bestimmt. Die mindest wirksame Dosis betrug 4 mg = 0,1 ccm einer 4% Morphiumlösung pro kg. Sie führte zu einer vollständigen Anästhesie, die im Durchschnitt bei den 5 Tieren 4 Minuten anhielt. Die Wirkung höherer Morphiumdosen bei unserem Tierstamm ist in der folgenden Kurve wiedergegeben:



Demgegenüber wurde festgestellt, daß bei 4 dieser Tiere eine Narkotindosis von 4 mg entsprechend 0,2 ccm einer 2% Lösung pro kg wirksam war. Ihr entsprach ebenfalls eine Analgesiezeit von durchschnittlich 4 Minuten. Bei diesen Tieren war 2 mg pro kg unwirksam. Das fünfte Tier sprach erst auf 6 mg pro kg Narkotin mit Analgesie an. Im Versuch an Kaninchen ist demnach Narkotin, mit

unserer Methode geprüft, ebenso stark analgetisch wirksam wie Morphium. Nach Straub[12]) ist auch die Tonuslähmung durch Narkotin beim Meerschweinchen nicht geringer als die durch Morphium. Nimmt man als Test die Steigerung der Cocainkrämpfe bei weißen Ratten, so erreicht Narkotin die Hälfte der Morphiumwirksamkeit (Krauth[13]). Dagegen sind Tauben, wenn man die Brechwirkung mißt, sehr viel stärker empfindlich gegen Narkotin, als gegen Morphium. Die Nichtberücksichtigung dieser gleichsinnigen Wirkung von Morphium und Narkotin mag zu vielen Fehldeutungen in der Opiumfrage geführt haben.

2. Kombination des Narkotins mit analgetisch wirkenden Stoffen

Wie in gleichzeitig erscheinenden Arbeiten gezeigt wird, läßt sich mit der Methode von Regnier neben den Opiumalkaloiden auch die schmerzstillende Wirkung von Coffein, Pyramidon, Veronal, Natr. salicyl. sowohl bei intravenöser Injektion (Kullmann[14]) als auch bei peroraler Anwendung prüfen (K. Weber[15]). Er konnte zeigen, daß bei peroraler Zufuhr eines beliebigen schmerzstillenden Mittels die intravenöse analgetische Dosis von Codein herabgesetzt wird.

---

12) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 173 (374) 1933.
13) Krauth, Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1936.
14) Kullmann, Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1936.
15) K. Weber, Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1936.

Wir haben ebenso wie K. Weber diejenige Dosis der einzelnen Analeptika bestimmt, die bei peroraler Zufuhr die Hälfte der wirksamen Narkotindosis wirksam machte. Ein solcher Versuch, an fünf Tieren durchgeführt, ging folgendermaßen vor sich:

Versuch

Tier I. 2970 g. 17. XII. 1935.

Gefüttert: 16^{40} Uhr.

0,3 g Phenacetin per os.

Beginn: 17^{00} Uhr:

Einträufelung von 2% Novocainlösung in den Bindehautsack.

Zeit:	04	08	12	16	20	24	26	28	30	32
Reiz:	100	100	100	100	100	89	73	66	58	54
Zeit:	34	36	38	40	42	44	46	48	50	
Reiz:	33	25	21	100	100	98	67	38	25	

0,1 ccm Narkotin (2%) pro kg i. v.

Die übrigen Versuche sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Dabei wird diejenige Dosis als unwirksam angenommen bei der von fünf Tieren höchstens ein Tier analgetisch wurde. Auch bei der wirksamen Dosis durfte höchstens ein Tier nicht reagieren.

Tabelle I

Untersuchter Stoff	Komb. mit Codein		mittlere Dauer der Wirkung	Komb. mit Narkotin		mittlere Dauer der Wirkung
	unwirksame Dosis	wirksame Dosis		unwirksame Dosis	wirksame Dosis	
Phenacetin	0,05	0,1	4 Min.*)	0,05	0,1	5 Min.
Aspirin	0,05	0,1	4 Min.*)	0,05	0,1	4 Min.
Pyramidon	0,02	0,03	4 Min.	0,02	0,03	6 Min.
Coffein	0,02	0,03	5 Min.*)	0,02	0,03	6 Min.
Chinin	0,05	0,1	4 Min.	0,05	0,1	4 Min.

Bei Prüfung der analgetischen Teilfunktion erwies sich die völlige Indentität der Narkotin- und Codeinwirkung in Konbination mit den verschiedensten schmerzstillenden Mitteln.

Phenacetin

Das von Hinsberg und Kast als ungiftiger Ersatz des Azetanilids eingeführte Phenacetin hat seine Beliebtheit als Analgetikum auch gegen die starke Konkurrenz der modernen Schmerzmittel bewahrt. Charakteristisch für diesen Arzneistoff ist das besonders seltene Vorkommen von Überempfindlichkeit im Gegensatz zu so vielen seiner Nachfolger. Nachdem durch die klinische Erfahrung bei aller Art von Schmerzen eine gute Wirkung des Phenacetins anerkannt war, hat Heinroth[16]) diese Erfahrung auch durch

*) nach K. Weber.

16) Heinroth, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 116, 245 ff., 1926.

das messende Experiment am Menschen zu bestätigen versucht. Bei Bestimmung der Schmerzschwelle mit Hilfe des faradischen Stromes, stellte er bei der wirksamen Phenacetindosis zwar keine „schmerzstillende", wohl aber eine starke Herabsetzung des Schmerzes fest. Die Messung der analgetischen Phenacetinwirkung im Tierversuch ist zuerst durch Haffner[17]) versucht worden. Freund[18]) stellte dann mit verbesserter Methode eindeutig analgetische Wirkung fest. Er findet an Mäusen eine deutliche Herabsetzung der Schmerzempfindung. Dieses Ergebnis wurde durch Hesse[19]), Pohle und Spieckermann[20]), Vogel[21]), sowie durch unsere eigenen Versuche bestätigt. Diese zeigten an einer Versuchsreihe von 5 Kaninchen, daß nach peroraler Zufuhr von Phenacetin eine synergetische Wirkung mit intravenös injiziertem Narkotin und Codein eintritt (s. Tabelle I).

Aspirin

Nach der klinischen Erfahrung, die sich über Jahrzehnte (1899) hinzieht, behält das Aspirin seinen Rang als starkes Analgetikum, das in bestimmten Fällen bei schwersten

---

17) Haffner, Dtsch. med. Wschr., S. 713 ff., 1929.
18) Freund, ebenda, 180, 214, 1936.
19) Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 158, 233, 1930.
20) Pohle u. Spieckermann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 162, 706, 1931.
21) Vogel, ebenda, 162, 716, 1931

Schmerzzuständen sogar die Morphiumpräparate zu ersetzen vermag. Dagegen bedarf die frühere Literatur insofern eine Erweiterung, als das Aspirin besonders leicht zu allergischen Reaktionen führt. (Storm van Leuwen.) Mit messender Methode konnten auch Heinroth[16]) und später Freund[18]) die analgetische Wirkung des Aspirins in der Zahnpulpa feststellen.

Jahrzehntelang ist die Messung der analgetischen Wirkung auch im Tierversuch immer wieder versucht worden, ohne ein eindeutiges Ergebnis zu erzielen. Auch die Arbeit von Haffner[17]) hat in dieser Hinsicht nicht weitergeführt. Ebenso konnte Hesse[19]) mit Hilfe seines Mäusetestes (Klemmen an der Schwanzwurzel), der bei vielen anderen analgetisch wirkende Stoffen gute Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung ergeben hatte, für das Aspirin keine schmerzstillende Wirkung feststellen. Für derartige Salicylate arbeitete er nun eine weitere Methode aus, darin bestehend, daß er Krotonöl unter die Rückenhaut von Meerschweinchen spritzte. Nach etwa 24-48 Stunden findet man dann die Injektionsstelle stark entzündet. Der dabei zu prüfende Druckschmerz wird durch Salicylate aufgehoben. Positive Ergebnisse mit Aspirin im Tierversuch erzielten auch Pohle und Spieckermann[20]) und Vogel[21]).

Eigener Versuch: Auch Aspirin zeigt genau wie Phenacetin eine analgetische Wirkung (s. Tabelle I).

Pyramidon

Die schmerzstillende Wirkung des Pyramidons, kombiniert mit der ihm innewohnenden spasmolytischen Wirkung, hat dieses Präparat in die vorderste Reihe der Analgetica gerückt. Kein anderes Analgetikum wird, besonders auch in schmerzstillenden Mischungen, so häufig verwandt. Leider haben sich auch die Laienbehandler dieser nicht ganz ungefährlichen Substanz bemächtigt.

Mit messender Methode konnte sowohl Vollrath[22]) wie Freund[18]) beim Menschen eine starke analgetische Wirkung des Pyramidons feststellen.

Die große praktische Bedeutung des Pyramidons hat zu immer neuen Tierversuchen Anlaß gegeben, um neben anderen pharmakologischen Eigenschaften auch die analgetische Wirkung zu messen.

Aus diesen Versuchen hatte sich ein ausgesprochener Skeptizismus ergeben, ob überhaupt schmerzstillende Mittel bei niederen Säugetieren zu prüfen sind. In dieser Richtung sprachen insbesondere die grundlegenden Versuche von Amsler[8]), der die Schmerzäußerung in Zusammenhang brachte mit tiefer gelegenen Zentren, die auf Schmerzreiz noch ansprachen, wenn die Großhirnrinde mit dem eigentlichen Schmerzzentrum abgetragen war. Dieser Skeptizismus findet auch seinen Niederschlag in Arbeiten, die eine

[22]) Vollrath, Inaugural-Dissertation, Halle 1934.

analgetische Wirkung des Pyramidons in Tierversuchen überhaupt verneinen (Starkenstein[23]). Auch H. Schmidt[24]) konnte mit der damaligen Methode keine Pyramidonwirkung feststellen. Im Gegensatz dazu stellte Haffner[17]) als erster eine vollständige Analgesie durch Pyramidon bei subkutaner Injektion an Meerschweinchen fest, allerdings erst in Dosen, die der letalen nahekommen. In derselben Richtung liegen die Ergebnisse von Pohle und Spieckermann[20]) und Hesse[19]). Bei intravenöser Injektion, die zu einer besonders deutlichen analgetischen Wirkung führt, genügen sogar ungefährliche Dosen (Kullmann[14]).

Eigener Versuch: Die Versuche wurden ebenfalls an 5 Kaninchen durchgeführt und festgestellt, daß Pyramidon auch bei peroraler Zufuhr eine scharf meßbare schmerzstillende Wirkung besitzt (s. Tabelle I).

Coffein

Die schmerzstillende Wirkung des Coffeins und des schwarzen Kaffees, besonders auch bei Migräne, wird in vielen Patentpräparaten verwertet. Die Messung der herabgesetzten Schmerzempfindlichkeit in der Zahnpulpa durch Coffein, die vorher ergebnislos versucht worden war (Heinroth[16]), ist dann von Freund[18]) und seinen Schülern

[23]) Starkenstein, Arch., f. exp. Path. u. Pharm., 165, 325, 1932.
[24]) H. Schmidt, Inaugural-Dissertation, Königsberg, 1933.

durchgeführt worden. In diesen Versuchen war schon Coffein allein stark wirksam, noch auffallender war der durch Coffein potenzierte Effekt in analgetischen Mischpräparaten.

Im Tierversuch führt Coffein nach Haffner[17]) zu keiner sicheren Analgesie. Im Gegensatz dazu wird durch Novocain herbeigeführte Lokalanästhesie der Kaninchencornea durch Coffein verlängert und zwar parallel mit der steigenden Dosis (H. Schmidt[24]). (Kullmann[14]) fand nach einer intravenösen Injektion von Coff. natr. salicyl., im geringeren Maße nach Coff. natr. benz., eine sichere schmerzstillende Wirkung.

Eigener Versuch: Wie in den vorhergehenden Versuchen, wurde auch bei Coffein eine sichere meßbare analgetische Wirkung festgestellt (s. Tabelle I). Mit dieser analgetischen Wirkung ging eine allgemeine Unruhe der Tiere einher.

Chinin

Bei Neuralgien und Keuchhusten, aber auch bei anderen schmerzhaften Zuständen gilt Chinin als gut wirksam, obwohl es in dieser Hinsicht von Stoffen wie Antipyrin und Phenacetin übertroffen wird (Poulsson[25]).

Nach Haffner[18]) besitzt das Chinin im Mäuseversuch keine sichere schmerzstillende Wirkung. Dagegen ist es, mit anderer Methode an der gleichen Tierart geprüft, wirksam

[25]) Poulsson, Lehrbuch d. Pharmakologie, Verl. Hirzel, S. 201, 1934.

(Pohle und Spieckermann[20]). Auch bei intravenöser Injektion am Kaninchen tritt sichere Analgesie ein (Kullmann[14]).

Dies wird durch eigene Versuche auch für die perorale Zufuhr bestätigt (s. Tabelle I).

Kombination des Narkotins mit analgetischen Mischungen

Von besonderer Bedeutung erschienen solche Kombinationen des Narkotins mit analgetisch wirkenden Arzneimischungen, bei denen K. Weber[15]) ebenfalls am Kaninchen eine einfache Addition oder eine deutliche Potenzierung der Wirkung festgestellt hatte. Denn gerade bei solchen komplizierten Stoffgemischen sollte sich besonders leicht die Anderswirkung des Narkotins feststellen lassen. Wiederum wurde Narkotin bei intravenöser Injektion mit Kodein verglichen.

Tabelle II

Untersuchte Mischung	Kombination mit Codein nach K. Weber		mittlere Dauer der Wirkung	Kombination mit Narkotin, eigene Versuche		mittlere Dauer der Wirkung
	unwirksame Dosis	wirksame Dosis		unwirksame Dosis	wirksame Dosis	
Aspirin Phenacetin Codein	1/4 der wirksamen Dosis	1/3 der wirksamen Dosis	4 Min. rein additiv	1/4 der wirksamen Dosis	1/3 der wirksamen Dosis	3 Min. rein additiv
Aspirin Phenacetin Coffein	1/5 der wirksamen Dosis	1/4 der wirksamen Dosis	4 Min. deutlich potenz.	1/5 der wirksamen Dosis	1/4 der wirksamen Dosis	2-3 Min. deutlich potenz.
Phenacetin Coffein Codein	1/6 der wirksamen Dosis	1/5 der wirksamen Dosis	4 Min. stark potenz.	1/6 der wirksamen Dosis	1/5 der wirksamen Dosis	2 Min. stark potenz.
Phenacetin Codein Theobromin	—	—	—	1/6 der wirksamen Dosis	1/5 der wirksamen Dosis	2 Min. stark potenz.
Phenacetin Codein Theocin	—	—	—	1/6 der wirksamen Dosis	1/5 der wirksamen Dosis	2 Min. stark potenz.

Auch bei diesen Versuchen ergab sich die Identität der Narkotin- und Codeinwirkung. Bei den verschiedensten Gemischen, mögen sie additiv wirken oder deutlich potenziert werden, war die wirksame Dosis des Gemisches die gleiche, wenn als Testinjektion Narkotin oder Codein verwandt wurde. Als Nebenbefund ist zu erwähnen, daß das stark wirksame Coffein in den potenzierten Mischungen durch Theobromin und Theocin ersetzt werden kann.

Zusammenfassung

1. Narkotin ist im Versuch am Kaninchen bei intravenöser Injektion ebenso stark analgetisch wirksam wie Morphium und 3 mal so stark wie Codein.
2. Narkotin verhält sich im Zusammenwirken mit anderen analgetischen Stoffen und Arzneimischungen ebenso wie Codein in gleichwirksamer Dosis.
3. Narkotin besitzt trotz seiner chemischen Eigenschaft als Isochinolinderivat in bezug auf analgetische Wirkung den Charakter der Phenanthrengruppe.

*

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich noch dem Direktor des Pharmakologischen Institutes, Herrn Professor Dr. F. Eichholtz, für die Überlassung des Themas meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 19. Oktober 1907 wurde ich in Weißenburg i. Elsaß als Sohn des Oberstleutnants a. D. Hermann Weber geboren. Ich besuchte 3 Jahre die Vorschule und bestand 1928 die Reifeprüfung in dem Gymnasium zu Bensheim a. d. B. Ab Sommersemester 1928 studierte ich in Frankfurt a. Main, ab Wintersemester 1928/29 in Gießen Medizin. Im Sommersemester 1932 begann ich in Heidelberg das Studium der Zahnheilkunde. Das Physikum bestand ich im Sommersemester 1933, das Staatsexamen am 8. November 1935. Während meines 7semestrigen Studiums der Zahnheilkunde wechselte ich die Universität nicht.